UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 108

FACULTÉ DE MÉDECINE

LA CHOLÉMIE FAMILIALE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 30 Juillet 1910

PAR

Paul REY

Né à Grenoble, le 30 janvier 1884

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Examinateurs de la Thèse

Carrieu, *Président.*
Ducamp, *Professeur.*
Leenhardt, *Agrégé*
Cabannes, *Agrégé*

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

1910

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 108

FACULTÉ DE MÉDECINE

LA CHOLÉMIE FAMILIALE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 30 Juillet 1910

PAR

Paul REY

Né à Grenoble, le 30 janvier 1884

ACAD. MED. BAT. BIBL.

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

Examinateurs de la Thèse { Carrieu, *Président.* / Ducamp, *Professeur.* / Leenhardt, *Agrégé* / Cabannes, *Agrégé* } Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻)..... DOYEN
SARDA..... ASSESSEUR
IZARD..... SECRÉTAIRE

PROFESSEURS

Clinique médicale.....	MM. GRASSET (✻). Chargé de l'enseignement de pathol. et thérap. génér.
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT (✻).
Thérapeutique et matière médicale.....	HAMELIN (✻).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (✻).
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et Histoire naturelle médicale.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (✻).
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (✻).
Chimie médicale.....	VILLE.
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie.....	GILIS (✻).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique.....	ESTOR.
Microbiologie.....	RODET.
Médecine légale et Toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL.
Anatomie pathologique.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS E.
Pathologie et thérapeutique générales.....	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.

Professeurs adjoints : M. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire : M. VIALLETON.
Professeurs honoraires : M. E. BERTIN-SANS (✻), GRYNFELTT
Secrétaire honoraire : M. H. GOT

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées....	MM. VEDEL agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	VIRES, agrégé.
Pathologie externe.....	LAPEYRE, agrégé libre.
Clinique gynécologique.....	DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.....	PUECH, prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	JEANBRAU, agrégé.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURET, prof. adj.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GALAVIELLE.	MM. SOUBEYRAN.	MM. LEENHARDT.
VIRES.	GUÉRIN.	GAUSSEL.
VEDEL.	GAGNIÈRE.	RICHE.
JEANBRAU.	GRYNFELTT Ed.	CABANNES
POUJOL.	LAGRIFFOUL.	DERRIEN

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE VÉNÉRÉE

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

A MON PREMIER MAITRE, A MON SECOND PÈRE

A MON ONCLE BARBARIN

A MES TANTES, A MES ONCLES

P. R.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR CARRIEU

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

Très respectueux hommage de reconnaissance pour l'honneur qu'il veut bien nous faire en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MONSIEUR LE DOCTEUR DUCAMP

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

Après nous avoir instruit, il nous a donné une marque précieuse, inoubliable, de sa bienveillance. Nous le prions d'agréer aujourd'hui nos sentiments de respectueuse déférence et de bien vive gratitude.

A MESSIEURS LEENHARDT ET CABANNES

PROFESSEURS AGRÉGÉS

P. R.

AVANT-PROPOS

Nous sommes heureux, à la fin de nos études médicales, d'adresser nos sincères remerciements à nos maîtres de Grenoble qui nous ont armé des premières connaissances cliniques.

Nos maîtres de ces deux dernières années, à l'Université de Montpellier, ont droit eux aussi à notre vive gratitude. Ils nous ont prodigué leurs conseils, fait bénéficier, chaque jour, de leur précieux enseignement clinique ou magistral. Ce sont là tout autant de titres à notre reconnaissance.

Notre président de thèse, M. le professeur Carrieu, dans le service duquel nous avons si heureusement pu compléter nos connaissances cliniques, nous fait un honneur dont nous sentons tout le prix.

Notre maître à la Faculté de Médecine, M. le professeur Ducamp, dont nous avons, pour notre plus grand profit, suivi pendant deux ans les remarquables leçons magistrales, a été pour nous un juge plein de bienveillance, un conseiller toujours dévoué. Nous le prions d'agréer le meilleur de notre profonde gratitude.

MM. les professeurs agrégés, Leenhardt et Cabannes, ont été des maîtres pleins d'amabilité. Qu'ils nous permettent de leur adresser ici l'assurance de notre respectueuse sympathie.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534902_0076

LA CHOLÉMIE FAMILIALE

INTRODUCTION

Après avoir, pendant longtemps, analysé les divers types cliniques, après avoir décrit et précisé rigoureusement chacun d'eux, on a eu vite compris, en médecine comme dans les autres branches de la science, que l'analyse appelait la synthèse. Aussi les auteurs, surtout contemporains, se sont attachés à grouper dans une même classe des maladies ayant entre elles un étroit rapport étiologique. Les diverses — diathèses — sont nées ou ont été précisées.

Depuis quelques années, le laboratoire est devenu l'auxiliaire précieux, parfois même indispensable de la clinique et, en maintes occasions, c'est lui qui est appelé à trancher un diagnostic hésitant. Enfin, il a permis de définir d'une façon rigoureuse certains états, grâce à des dosages, à des analyses portant sur les divers liquides de l'économie.

A ce double titre, la — diathèse biliaire, — ainsi que l'appele Gilbert, nous a paru intéressante à étudier dans sa manifestation la plus courante : la cholémie familiale. C'est sa description rapide que nous allons essayer de faire ici.

Nous diviserons notre étude sur la cholémie familiale en six chapitres :

1° Historique. — Définition.
2° Etiologie. — Pathogénie.
3° Symptômes. — Formes.
4° Physiologie pathologique.
5° Pronostic. — Diagnostic
6° Thérapeutique.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les anciens n'ignoraient point cette disposition spéciale de certains sujets qui fait qu'ils possèdent un « tempérament bilieux ». La notion de l'atrabile en fait foi. La doctrine du tempérament bilieux n'est donc pas nouvelle, elle date de Galien.

Sans suivre cette notion à travers les âges, on voit qu'au XIX[e] siècle elle était encore admise par la majorité des auteurs. Dans le Dictionnaire des Sciences médicales publié en 1821, sous la direction d'Adelon, etc..., on trouve la définition suivante du tempérament en général :

« Les tempéraments sont des différences entre les hommes, constantes, compatibles avec la conservation de la vie et le maintien de la santé, caractérisées par une diversité de proportions entre les parties constituantes de l'organisation, assez importante pour avoir une influence sur les forces et les facultés de l'économie entière. »

A cette définition font suite les considérations suivantes sur le tempérament bilieux :

« Tout le monde sait qu'il est des personnes chez lesquelles la bile paraît se former par surabondance. Cet état est compatible jusqu'à un certain point avec la santé. Il est lié évidemment aux fonctions spéciales, et, sans doute, à une activité particulière du foie. Il peut s'allier avec toutes les différences constitutionnelles dépendantes des systèmes généraux... Cette abondance de la sécrétion bilieuse, quoique liée

à un état naturel et à un mode de santé particulier, quand elle ne s'écoule pas suffisamment et paisiblement, détermine quelquefois des troubles passagers qui sont bientôt suivis de calme, et dont l'effet est de débarrasser le corps de cette bile superflue. Ces troubles, qui sont de véritables embarras gastriques, s'annoncent par l'amertume de la bouche et sont suivis d'évacuations momentanément augmentées et empreintes de la couleur propre à la bile. Les urines sont alors plus colorées et teignent un peu les vases dans lesquels on les agite. Le visage et les conjonctives offrent souvent une teinte jaune, différente de celle de l'ictère et qui se dissipe ensuite spontanément.....

» L'influence de ce tempérament partiel sur le système nerveux en général est bien connue et bien aisée à concevoir, d'après celle que l'état des viscères hypocondriaques et de leurs fonctions exerce sur les affections de l'âme, sur la gaieté, sur la tristesse et même sur la liberté d'esprit et la netteté des idées (1). »

Cette description du tempérament bilieux offre plus qu'un intérêt historique. Elle montre la finesse d'observation, le sens clinique avisé de nos devanciers. Ces troubles, qui sont de « véritables embarras gastriques », mais ce sont les — flux bilieux (2) — de nos contemporains ! « L'influence de ce tempérament partiel sur le système nerveux, sur les affections de l'âme, sur la gaieté, sur la tristesse, etc... », mais c'est comme une esquisse, rapide et grossière sans doute, mais esquisse pourtant des divers types : neurasthénique, hypocondriaque, mélancolique, qu'un siècle plus tard Gilbert et ses élèves devaient isoler dans la forme nerveuse de la cholémie familiale !

En 1824, dans ses «Éléments de pathologie générale», Chomel parle de la diathèse bilieuse, qu'il serait porté à rejeter

(1) *Dictionnaire des sciences médicales*, par Adelon, 1821; article Tempérament.

(2) Les flux bilieux dans la cholémie familiale, Gilbert et Lereboullet, *Soc. médicale des hôpitaux*, juillet 1902.

parce que imparfaitement définie, parce que, selon son expression, « elle n'offre rien que de vague ».

Plus près de nous, en 1878, Murchison, dans ses leçons cliniques sur les maladies du foie, signale un ictère héréditaire dont il donne une description qui permet de ramener ce type à celui de la cholémie familiale.

En 1880, Besnier mettait en lumière la xanthochromie fréquemment observée au cours du xanthelasma, mais il s'appliquait à montrer surtout que cette xanthochromie n'est pas de l'ictère (1).

En 1890, F. Glénard définissait ainsi l'hépatisme ou diathèse hépatique : « L'hépatisme est une disposition anormale et devenue persistante, par conséquent morbide et chronique du foie à réaliser sous l'influence de causes occasionnelles, parfois légères, des maladies proprement dites. Ces maladies, dont le principe, la pathogénie sont hépatiques, se traduisent soit par l'un des syndromes dyspeptique, névropathique, cutané, etc..., soit par 'un des syndromes des maladies dites arthritiques ou de la nutrition, soit par un syndrome hépatique franc (1). »

En 1897, Hayem établit chez un de ses malades la cholémie sans cholurie.

A la doctrine de l'hépatisme, de la diathèse hépatique, Gilbert, Fournier, Lereboullet, etc..., opposent bientôt celle de la diathèse biliaire « tenant sous sa dépendance un certain nombre de maladies qui sont celles de la famille biliaire : cholémie familiale, splénomégalie méta-ictérique, cirrhose biliaire, ictères passagers, lithiase biliaire. De tous ces états morbides, le plus commun est la cholémie familiale (2) ».

La querelle a été parfois vive entre Glénard et Gilbert, lorsqu'ils ont opposé la diathèse hépatique, l'hépatisme à la

(1) Besnier, *in Kaposi*. Traduction Besnier et Doyon.

(1) *Société méd. des hôpitaux*. Hépatisme et diathèse biliaire, par Glénard, 9 nov. 1900.

(2) *Soc. médicale des hôpitaux*, 1907. Les trois cholémies congénitales, Gilbert, Lereboullet et Herscher (pages 1203 à 1211).

la diathèse biliaire, pour désigner cet état spécial du foie dont le tableau symptomatique le plus courant est celui de la cholémie, « cette disposition anormale et devenue persistante du foie à réaliser, sous l'influence de causes occasionnelles, des maladies dont le principe, la pathogénie sont hépatiques (1)». Il en est de ce duel scentifique comme de beaucoup de discussions. La vérité est dans un juste milieu, et le tort de chacun des combattants est peut-être de s'obstiner dans son hypothèse en refusant de voir la clarté que lui apporte son adversaire.

« Gilbert a bien défendu l'autonomie de son groupe qui, en réalité, ne répond qu'à un sous-groupe (cholémie par angiocholite) de l'hépatisme cholémique (2). »

A notre avis, l'expression de F. Glénard est plus heureuse que celle de Gilbert. En effet, « le terme hépatisme est conforme à la nomenclature usitée pour exprimer l'existence ou la nature d'un état diathésique ; les termes arthritisme, alcoolisme, impaludisme correspondent à un ordre analogue d'observations (1) ». Au contraire, le terme — diathèse biliaire — n'admet, dans les maladies relevant de cette diathèse, que les maladies des voies biliaires ayant toutes une pathogénie analogue : l'infection, l'angiocholite. Cette conception n'est peut-être pas rigoureusement exacte. Dans une autre partie de ce travail nous nous attachons à montrer que la cholémie familiale, cet état morbide le plus commun dans la diathèse biliaire, ne saurait être expliquée uniquement par une pathogénie biliaire. D'un autre côté, nous avons vu plusieurs malades présentant nettement des signes de cholémie, sujets à de fréquents «*flux bilieux*» sous l'influence de causes accidentelles minimes et variées, qui ne se sont pas bornés à faire des maladies biliaires, mais qui, jeunes encore, ont succombé

(1) *Société méd. des hôpitaux*. Hépatisme et diathèse biliaire, par F. Glénard, 9 nov. 1900.

(2) *Physiopathologie clinique*, par Grasset, p. 116.

à une néoplasie hépatique. Certes, il ne faut pas refuser à l'infection des canaux biliaires un rôle important dans la production du néoplasme, mais qui oserait prétendre que la lésion fonctionnelle de la cellule hépatique, que nous plaçons à la base de la pathogénie de la cholémie, n'a pas joué un rôle incontestable ?

A vouloir donc opposer d'une façon irréductible une *diathèse hépatique* et *une diathèse biliaire*, on s'exposerait à des mécomptes. Tout au plus pourrait-on arriver à établir une classification purement schématique dans laquelle les maladies du groupe de la diathèse hépatique s'opposeraient à celles du groupe de la diathèse biliaire. Mais, au lit du malade, dans la pratique journalière, on aurait vite fait de s'apercevoir que les deux groupes se confondent souvent, se pénètrent, s'allient dans des proportions variables avec chaque cas.

Poursuivant l'étude de la — *diathèse biliaire* — Gilbert et ses élèves ont, dans une série de travaux, isolé puis analysé l'état morbide le plus commun dans cette diathèse. En 1900, ils étudient *l'ictère acholurique simple* (1), qu'ils définissent « un état pathologique caractérisé par une teinte jaunâtre plus ou moins marquée de la peau, prédominant en certains points du tégument ou généralisée, sans élimination de pigments biliaires dans les urines, mais avec présence constante de ceux-ci dans le sérum ». Un an plus tard, l'ictère acholurique simple recevait « *l'appellation plus exacte de cholémie simple familiale* ».

Le qualificatif — acholurique — souleva des discussions. Qu'il y ait cholémie sans cholurie ce n'est pas plus étonnant que lorsqu'il y a cholurie sans ictère : mais un homme comme Chauffard a nié l'acholurie : « Je ne m'explique pas, dit cet auteur, une cholémie persistante sans cholurie. Que deviennent donc ces pigments cholémiques ? Où se fixent-ils?

(1) Des ictères acholuriques simples Gilbert et Lereboullet, 2 nov. 1900. *Société médic. des hôpitaux.*

Se détruisent-ls ? Chez les cholémiques, je constate la cholurie par la réaction de Gmelin nulle ou douteuse, la réaction spectroscopique nulle la plupart du temps, mais précipitation discrète de la fleur de soufre saupoudrée à la surface de l'urine : enfin par la réaction de Salkowski. Les cholémiques sont donc choluriques ou au moins hypocholuriques (1). » Il y aura lieu d'examiner ces objections dans la physiopathologie de la cholémie.

A cette dénomination, d'ailleurs abandonnée, d'ictère acholurique simple, nous préférons nettement celle de cholémie, parce qu'elle appelle l'attention sur un symptôme capital, pathognomonique en un mot, en l'absence duquel on ne serait point autorisé à porter le diagnostic de cholémie familiale.

Des développements dans lesquels nous sommes entrés, il résulte que depuis les temps les plus anciens on avait remarqué la prédisposition spéciale héréditaire de certains sujets à réaliser des maladies hépatiques. Le symptôme cholémie n'avait pas davantage échappé aux observateurs, «mais ceux qui parlaient du tempérament bilieux n'avaient à leur disposition aucune méthode précise ; ils ne pouvaient invoquer qu'hypothétiquement et sans preuve aucune l'influence de la bile ». Dans ces conditions, il faut savoir gré à Gilbert, Lerebouillet, etc., d'avoir isolé la cholémie du groupe touffu et polymorphe qui constitue le tempérament bilieux, d'en avoir précisé et décrit les formes nombreuses, parfois inattendues. Ces auteurs ont eu le rare mérite d'ériger en type clinique bien défini un syndrome qu'on connaissait sans doute dans ses grandes lignes, mais dont personne encore n'avait analysé les détails. Sans rien exagérer, on peut dire qu'à l'heure actuelle l'existence de la cholémie familiale est admise par tous.

(1) *Société méd. des hôpitaux.* Chauffard, 17 mai 1901.

DÉFINITION

Nous définirons avec Gilbert la cholémie simple familiale « un état pathologique caractérisé par une teinte jaunâtre plus ou moins marquée de la peau, prédominant en certains points du tégument ou généralisée, sans élimination de pigments biliaires dans les urines, mais avec présence constante de ceux-ci dans le sérum ».

Cette définition utilise une expression — *état pathologique* — qui nous paraît nettement exagérée. La cholémie en elle-même n'est pas un phénomène extraordinaire. Il y a une cholémie physiologique normale. De même, dans certains états pathologiques du foie, il y a cholémie pathologique par exagération brutale de l'état physiologique. La cholémie simple familiale est un état intermédiaire entre ces deux extrêmes. C'est, en quelque sorte, une manière d'être physiologique spéciale du foie : en un mot, c'est un tempérament bien plus qu'une véritable maladie.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

La cholémie est une maladie familiale héréditaire. A l'interrogatoire du sujet on en relève facilement, soit chez les ascendants, soit chez les collatéraux, les divers signes. Ce caractère familial a une telle importance que Gilbert et ses élèves ont appelé cet état spécial la *cholémie simple familiale*. Lorsqu'on est assez heureux pour remonter jusqu'à son origine, on voit que toujours cette maladie, ce tempérament existe généralement dès la naissance. Dans certains cas, les cholémiques ont bien signalé, au début supposé de leur affection, des fatigues, des émotions, des infections. Ce sont là, à notre avis, des causes secondes purement occasionnelles qui ont eu pour effet de provoquer l'attention du malade en accentuant la cholémie antérieure jusqu'à ce jour ignorée. Elles sont donc négligeables. Mais un interrogatoire serré, méthodique, montrera que bien avant l'intervention de ces causes secondes la cholémie avait manifesté son existence par des troubles qu'on n'avait pas songé à lui attribuer.

On aura devant soi un sujet au teint jaunâtre, parfois très peu accentué, avec un léger bistre périoculaire ; sur le front, des taches pigmentaires plus ou moins abondantes ; enfin, disséminées çà et là, sur le visage, on pourra noter quelques nœvi. Le malade accusera des troubles divers que nous étudierons plus en détail dans une autre partie de ce travail, troubles qui établissent qu'il était cholémique bien avant que son attention n'ait été attirée par la manifestation ictérique qui est venue éveiller ses soupçons.

C'est donc l'hérédité qui préside et commande à l'apparition de la cholémie et, en effet, si on a soin de fouiller soigneusement les antécédents, on notera toujours chez les ascendants du cholémique l'une quelconque des diverses manifestations de la famille biliaire (angiocholite, angiocholécystite catarrhale, oblitérante, etc.). Pour Gilbert, cette hérédité serait croisée. Le grand nombre de malades qu'il a observés donne à son affirmation une indiscutable valeur. D'ailleurs, cela n'est point fait pour nous surprendre. L'hérédité a de ces caprices souvent inexplicables. Ainsi, dans l'hémophilie, les sujets masculins ne transmettent la maladie que par leurs descendants du sexe féminin qui, eux, ne réalisent pas l'hémophilie mais la transmettent à leurs enfants mâles et à ceux-là seulement.

En ce qui concerne le sexe, la cholémie ne semble avoir aucune préférence ; hommes et femmes lui paient un égal tribut.

Pour ce qui est de la race, Gilbert a remarqué, chez les Israélites, une aptitude remarquable à faire de la cholémie. Depuis longtemps les auteurs ont signalé que le climat avait une répercussion sur le nombre des maladies du foie qui sont bien plus fréquentes dans les climats méridionaux.

En pénétrant plus avant dans cette étiologie de la cholémie familiale, on voit donc qu'un facteur presque unique la domine : c'est l'hérédité. Ce facteur demanderait à être connu dans ses causes efficientes.

Il n'est pas surprenant que toute une catégorie de sujets présentent cette tare fonctionnelle de la cellule hépatique que nous regardons (voir la pathogénie) comme une cause déterminante de la cholémie. Par ses multiples fonctions, par ses rapports, ses connexions, le foie est soumis à de très nombreuses causes pathogènes : c'est ainsi que les affections du rein, de l'estomac, de l'intestin, de la rate, du pancréas, du péritoine, de la plèvre même occupent dans sa pathologie une place importante. La glande hépatique est particulièrement

sensible aussi à certaines toxines, à certains poisons ; par exemple le bacille de Koch, l'alcool et surtout les boissons fermentées exercent sur lui une néfaste influence,. Enfin, dans le groupe des maladies de la nutrition si vaste et si hétérogène, à première vue du moins, le facteur étiologique dominant, le régime alimentaire défectueux, n'est pas sans avoir une action nocive remarquable sur le foie. Il n'y a qu'à se rappeler les fâcheux effets d'une alimentation trop riche en matières albuminoïdes. Dans son précis sur les maladies du foie, en 1878, Murchison insistait sur ce fait que les matières grasses et sucrées, ingérées même en petite quantité, ont la propriété de troubler la fonction du foie. Une alimentation exagérée, l'usage répété de substances épicées, contenant des huiles essentielles, comme le poivre de Cayenne, le piment, etc..., manquent rarement de provoquer des désordres hépatiques. L'abus des aliments falsifiés, des diverses conserves, aurait une action analogue.

Enfin, dans cette hérédité si complexe, ne faut-il pas faire une place aux exigences de la vie moderne qui, par les problèmes toujours plus difficultueux qu'elle soulève, n'est pas sans créer un état de tension cérébrale, une sorte de fièvre, de surmenage intellectuel dont il serait téméraire de nier la fâcheuse répercussion sur la glande hépatique anti-toxique, tous les physiologistes s'accordant à reconnaître la nocuité particulière des poisons cérébraux ?

Ces considérations nous amèneraient à reconnaître à la cholémie familiale, à côté de causes tenant à l'hérédité pathologique, d'autres plus générales relevant du domaine de la sociologie.

Ces dernières auraient peut-être l'avantage de justifier la fréquence plus grande des maladies du foie qui semblent de plus en plus occuper une place importante dans la pathologie.

En parlant d'un sujet qui a mené une vie mouvementée, et a eu à subir les caprices de la Fortune aveugle, on dit volon-

liers dans le peuple : « Il s'est fait de la bile ». Dans sa trivialité, cette expression souligne un fait exact qu'on ne saurait contester. Mais ce sont là des considérations qui pourraient prêter à la critique : restons-en là.

Dans cette hérédité, enfin, il ne faut point oublier que la cholémie est une maladie familiale. C'est dire que toujours, à l'interrogatoire du sujet, on relèvera chez l'un quelconque de ses ascendants une des nombreuses manifestations de la famille biliaire. Nous avons déjà insisté sur ce point.

ESSAI DE PATHOGÉNIE

La question pathogénie est certainement la plus intéressante et la plus utile à envisager, et sa connaissance seule peut permettre d'instituer un traitement vraiment efficace. Mais ici il n'y a rien de positif et pour l'instant du moins les hypothèses seules sont permises.

Gilbert accuse — une angiocholite infectieuse ascendante minime, — le caractère héréditaire étant dû à une prédisposition des canaux biliaires à l'infection. Ce serait donc uniquement dans une résistance amoindrie des cellules des canaux biliaires à l'infection qu'il faudrait voir la cause de la cholémie familiale.

Qu'un facteur important de la cholémie réside dans les canaux biliaires, personne ne saurait le contester ; et d'ailleurs des constatations anatomo-pathologiques positives ont montré à Gilbert le bien fondé de son hypothèse. Mais ce facteur important, nécessaire si l'on veut, est-il unique ? Nous serions volontiers porté à penser que la cellule hépatique (considérée comme élément glandulaire et non plus comme délimitant les canalicules biliaires) n'est pas absolument étrangère à la cholémie et qu'elle joue un rôle actif dans la constitution de cet état pathologique.

Sous l'influence de causes diverses (et elles sont légion), susceptible de modifier la fonction hépatique, la cellule normale est vite troublée dans son équilibre, dans sa physiologie d'une façon passagère ou durable. Or, le cholémque est un malade qui assume le fardeau d'une lourde hérédité. Chez lui, la cellule hépatique n'est pas normale, la fonction cholépoïétique est troubée. Peut-être même le foie élabore-t-il une bile spéciale ayant des propriétés physico-chimiques différentes de celles de la bile sécrétée à l'état physiologique, hypothèse que la physiologie expérimentale, malgré ses progrès et ses audaces, ne permet pas de vérifier en l'état actuel de la science. Mais il doit y avoir autre chose, à côté de l'angiocholite, pour expliquer la cholémie familiale. Ainsi conçue, la cholémie ne répondrait qu'à « un sous-groupe de l'hépatisme cholémique (1) ».

Si l'on s'en tient à l'hypothèse de Gilbert exclusivement, il faut supposer une infection , un microbisme permanent des voies biliaires. Même en l'admettant, cette infection aurait une évolution bien anodine. Certes, une émotion, une poussée éberthienne, un régime alimentaire défectueux, le développement dans les voies biliaires d'un protozoaïre encore discuté peuvent modifier la cholémie et engendrer un ictère passager, variable ou persistant ; mais alors, ce n'est plus de la cholémie, mais de l'ictère catarrhal, de la lithiase, de la néoplasie chez un cholémique. Or, le cholémique supporte bien sa maladie la plupart du temps et une complication est nécessaire pour assombrir le pronostic de cette diathèse. De plus, l'angiocholite amène l'ictère par le mécanisme du refluement, par obstacle à l'écoulement normal de la bile. Dans ce cas, il est de toute évidence que le foie du cholémique devrait s'hypertrophier pour répondre à cette loi générale qui régit, par exemple, l'hypertrophie du cœur droit chez un vieux bronchitique. Or, il n'en est rien. D'une manière générale, le foie

(1) Grasset. *Physiopathologie clinique.*

n'est pas hypertrophié dans la cholémie, et Antony cite même un cas dans lequel le foie était nettement inférieur à la normale. L'angiocholite seule tendrait à faire de la cholémie, de l'ictère acholurique, un ictère par rétention ou par trouble de l'excrétion, un ictère orthopigmentaire. Or, Gilbert lui-même, pour répondre aux objections de Chauffard (1) sur l'acholurie, a entrepris des recherches qui lui ont montré que chez de nombreux cholémiques il y avait urobilinurie (2). Ces constatations placeraient donc l'ictère acholurique simple dans le groupe des ictères par trouble de la sécréion, ou ictères métapigmentaires. Dans une telle hypothèse, on ne pourrait raisonnablement pas refuser un rôle important dans la constitution de la cholémie à la cellule hépatique.

Cette conception peut rendre plus compréhensibles certains symptômes que l'ingiocholite seule ne saurait expliquer d'une façon satisfaisante. Si nous comparons la cholémie à une lésion rénale, à la sclérose rénale, par exemple, nous pouvons lui assigner deux périodes ; la première c'est la période parfois très longue de compensation au cours de laquelle l'état pathologique est bien supporté : la seconde c'est celle de la rupture d'équilibre, celle des complications. Or, dès la première période, dans cette phase de compensation où la cholémie exige souvent l'examen du sang, la — cholémimétrie — pour être diagnostiquée, tant est pauvre, parfois même fugace, sa symptomatologie, on observe souvent des hémorragies. Ce sont le plus habituellement des épistaxis, dites — de croissance, — des ménorragies, dites — essentielles — qualificatifs qui ne servent qu'à masquer une ignorance pathogénique. Gilbert reconnaît à ces hémorragies une origine hépatique, et il les considère comme un symptôme important à rechercher. Cet auteur va même plus loin, puisqu'il voit une parenté si étroite entre la cholémie et l'hémophilie qu'il

(1) Chauffard. *Société médicale des hôpitaux*, 17 mai 1901.

(2) L'urobilinurie dans la cholémie famliliale, Gilbert et Lereboullet. *Société de biologie*, 1902.

les confondrait volontiers l'une avec l'autre dans certains cas.

Sans aucun doute, épistaxis, gingivorragies, hématémèses, melœna, purpura, etc., sont autant de manifestations qui font partie du tableau clinique habituel des maladies du foie ; mais elles ne surviennent que comme complications le plus souvent éloignées, à un moment où l'élément noble de la glande est sûrement gêné, troublé dans sa physiologie normale. Cela est si vrai que des constatations anatomo-pathologiques irrécusables ont montré que ces diverses hémorragies, bien que notées tout au début d'une cirrhose, correspondaient en réalité à une lésion cellulaire histologiquement appréciable, mais dont l'étendue restreinte n'avait point encore permis de faire le diagnostic clinique.

Une autre preuve du trouble fonctionnel de la cellule hépatique nous est fournie par l'examen des urines. On a souvent noté, chez les cholémiques, l'existence de troubles du chimisme hépatique (hypoazoturie et glycosurie digestives).

Enfin, les migraines violentes, accusées fréquemment par les cholémiques, ne seraient-elles pas bien expliquées par un trouble fonctionnel du foie qui a un rôle si important dans la neutralisation des toxines, de cet organe qui occupe une place de premier ordre dans l'appareil anti-toxique ?

Tous ces faits — absence d'hypertrophie du foie, urobilinurie, manifestations hémorragiques précoces, troubles divers du chimisme hépatique — montrent à notre avis que l'angiocholite infectieuse ascendante minime n'est pas tout dans la cholémie et que dans la pathogénie de cet état pathologique il faut faire une large part aux troubles fonctionnels de la cellule hépatique. Nous ne rejetons pas, puisque on en a fait la preuve, l'hypothèse de l'angiocholite, mais nous croyons fermement que le trouble fonctionnel de la cellule hépatique est autrement important et qu'il a un rôle décisif dans la pathogénie de la cholémie familiale.

Si cette conception pathogénique n'était pas admise, le type

décrit par Gilbert ne répondrait « qu'à un sous-groupe de l'hépatisme cholémique », la cholémie par angiocholite. En d'autres termes, dans le groupe — cholémie — il faudrait alors distinguer la cholémie par angiocholite, la cholémie par lithiase biliaire, la cholémie par trouble fonctionnel du foie, la cholémie par hémolyse excessive, etc... Mais une telle classification, satisfaisante au point de vue théorique, pourrait-on la faire cadrer avec la clinique ? C'est improbable. D'ailleurs, l'allure symptomatique du type décrit par Gilbert se prête mal, s'oppose même à l'exclusivisme d'une semblable conception (cholémie par angiocholite).

Nous connaissons les effets de ce trouble fonctionnel de la cellule hépatique. Il serait du plus haut intérêt d'en connaître le mécanisme. Y a-t-il hypohépatie ou hyperhépatie ? La seconde manière d'être physiologique paraît plus probable, mais reste à démontrer. Enfin ne faut-il pas s'arrêter à l'opinion de certains auteurs qui invoquent une hémolyse excessive ? Ce sont autant d'hypothèses qui méritent d'être attentivement examinées.

A notre conception pathogénique on pourra sans doute objecter qu'elle manque de preuve, alors que celle de l'angiocholite s'appuie sur des lésions observées. Les constatations anatomo-pathologiques de Gilbert ne ruinent en rien notre hypothèse. Quel est, en effet, à l'heure actuelle, le physiologiste qui pourrait se vanter de pouvoir dépister un trouble fonctionnel minime de la cellule hépatique, et donner des règles précises pour le diagnostiquer sûrement ?

CHAPITRE III

SYMPTOMES — FORMES

Dans le *Dictionnaire de médecine* par Adelon, etc... (édition 1844), on trouve les lignes suivantes : « Le tempérament bilieux a pour caractère principal non pas l'abondance de la sécrétion biliaire, quoique cependant l'action du foie y soit peut-être plus grande que dans les autres tempéraments, mais la teinte foncée du pigmentum, de la substance qui colore la peau, les poils, les yeux. Ainsi, les individus de ce tempérament ont les cheveux noirs, roides, droits ou crépus, les yeux très foncés ou d'un noir brillant, la peau d'un brun jaunâtre, le système pileux abondant et rude, la physionomie d'un caractère prononcé et exprimant la fermeté et l'intelligence ; la charpente est forte, les formes communément un peu rudes, sans enbonpoint, les muscles vigoureux, quoique n'ayant pas un grand volume. Les viscères principaux sont assez développés...

Les individus de ce tempérament ont, en général, beaucoup d'intelligence et de capacité ; les sensations et les passions sont intenses et durables ; les déterminations fortes, hardies, le caractère ferme, décidé, persévérant. Ils se distinguent par une grande ambition et par une opiniâtreté non moins grande pour la satisfaire. Ce sont surtout les caractères de ce tempérament que présentent les plus grands hommes, les hommes qui ont honoré l'humanité par leur grand caractère et ceux qui l'ont désolée par leur ambition effrénée. C'est avec ces traits qu'on représente Alexandre le Grand, Jules

César, Brutus, Mahomet, Sixte-Quint, Cromwel, le Czar Pierre, Napoléon » (1).

Voilà quelque chose de net, de précis, et celui qui n'aurait jamais vu de bilieux pourrait bien facilement se l'imaginer après une pareille description si riche, si coloriée! Parfois l'allure générale, la physionomie du cholémique se rapprochent jusqu'à s'y confondre presque de ce sujet décrit par Adelon. Ce qui domine chez le cholémique, c'est une teinte plus ou moins jaunâtre, parfois imperceptible, c'est une pigmentation particulièrement intense. Il a la physionomie plus ou moins jaune, des yeux expressifs, avec un léger bistre périoculaire, des taches pigmentaires disséminées sur le front (c'est le chloasma hépatique, ce sont les taches de rousseur) ; enfin çà et là quelques nœvi épars. Mais il est des cas dans lesquels, il faut bien le reconnaître, le cholémique ne rappellera en rien ce type général.

Au moral, il peut être un ambitieux insatiable d'honneurs et de triomphes, comme un Napoléon ; mais à côté d'un semblable sujet il en est d'autres qui sont des apathiques, des abouliques, il en est de neurasthéniques, de mélancoliques, d'hypocondriaques ; il est enfin des nerveux irritables au premier chef.

Quoi qu'il en soit de ces divers états du système nerveux, tous ces sujets, en apparence si disparates, ont un fonds commun : ils présentent des symptômes identiques qu'il convient d'étudier maintenant. Pour bien conduire cette analyse, il est indispensable d'envisager successivement les modifications diverses apportées par la cholémie sur chaque appareil de l'économie en particulier. C'est le seul moyen de s'y reconnaître dans une symptomatologie particulièrement touffue.

Nous suivrons la description de Gilbert, et comme lui nous reconnaîtrons :

1° Des symptômes fondamentaux ;

2° Des symptômes secondaires.

(1) *Dictionnaire de médecine*, Adelon, etc..., 1884; article Tempérament.

A) Symptômes fondamentaux

Ils concernent l'état :

1° Des téguments ;
2° Des urines ;
3° Du sérum ;
4° Du foie et de la rate.

a) *Etat des téguments.* — Dans la cholémie, il ne faut pas chercher l'ictère vulgaire avec imprégnation des conjonctives : on le trouverait rarement. Ce sont d'autres signes qui appelleront l'attention.

On notera des xanthodermies, des mélanodermies, du xanthelasma ou enfin des nœvi artériels ou capillaires.

La xanthodermie n'est pas celle de l'ictère courant, c'est un ictère fruste avec absence de coloration des conjonctives, « un teint jaunet, jaunâtre, verdâtre, olivâtre ». D'une manière habituelle, la face est bien plus atteinte que le reste du corps, et il est courant de comparer ces sujets aux créoles, aux Orientaux, aux mulâtres. Cet ictère enfin peut se localiser sur certains lieux électifs: paume des mains, plante des pieds (c'est alors l'ictère palmo-plantaire).

Mais la peau peut transformer les pigments biliaires au lieu de les éliminer par exfoliations successives ; elle peut retenir les corps nouvellement formés dans son épaisseur (mélanine). Les mélanodermies (1) seront alors constituées. Elles seront, suivant les cas, uniformément distribuées ou au contraire localisées. Parmi elles, les nœvi pigmentaires (grains de beauté), les taches de rousseur, les taches biliaires, le bistre périoculaire, une pigmentation du front nettement accentuée, contribuent à constituer un véritable masque

(1) Mélanodermies d'origine biliaire, Gilbert et Lereboullet. *Société méd. des hôpitaux*, 1902.

biliaire, en tous points comparable au chloasma gravidique, avec lequel il peut d'ailleurs s'associer fréquemment.

Le xanthelasma des paupières est aussi utile à noter, mais c'est « un petit xanthelasma plan de l'angle de la paupière, facilement méconnu ».

A ces signes cutanés, il faut ajouter la présence fréquente de nœvi artériels ou capillaires, dont Bouchard, et après lui Gilbert, a précisé la valeur séméiologique.

b) *Etat des urines.* — Il y a acholurie pigmentaire en règle générale, mais il faut bien savoir qu'on a noté de la cholurie par intermittences. Les pigments cholémiques ne sont pas tous transformés en mélanine, le syndrome cutané de la cholémie ne les absorbe pas en entier. Gilbert a montré que, dans la très grande majorité des cas, il y avait urobilinurie ; mieux, il a établi qu'il y avait un parallélisme étroit entre la cholémie et l'urobilinurie, dont les proportions respectives dans le sang et les urines variaient dans des rapports étroits.

De là à donner l'urobilinurie comme un signe important de la cholémie, il n'y avait qu'un pas.

c) *Etat du sang.* — Il y a à envisager :

1° Le sérum ;

2° Les globules.

Le sérum contient des pigments, c'est la définition même de la maladie. On verra plus loin (Diagnostic) l'ingénieuse méthode indiquée par Gilbert, Herscher, Posternak pour doser la quantité des pigments (cholémimétrie), méthode qui, d'après ces auteurs, permet un diagnostic certain. En envisageant la physiologie pathologique, nous citons un passage du livre de l'éminent maître de Montpellier, le professeur Grasset. Nous ne saurions rien y changer.

Quant aux globules, les leucocytes augmentent d'abord, passent par un maximum très élevé pour décroître lentement : les globules rouges diminuent en nombre et en valeur globulaire. (Cette dernière constatation est un sérieux argu-

ment pour ceux qui voient à l'origine de la cholémie familiale une hémolyse excessive.)

d) *Etat du foie et de la rate.* — Habituellement, il n'y a aucune modification appréciable à l'examen. Mais on a décrit une forme hépatomégalique et une forme splénomégalique, exemptes en général l'une et l'autre de phénomènes douloureux.

Il ne faudrait pas négliger enfin, dans ces symptômes fondamentaux, liés directement à la cholémie, de faire une place aux manifestations hémorragiques diverses : épistaxis, gingivorragies, hématémèses, melæna, ménorragies, hématuries, etc., qui font souvent cortège à la cholémie. Le purpura accompagne aussi volontiers les maladies hépatiques. Cette fréquence, cette tendance aux hémorragies chez les hépatiques est bien connue. Dopter, Doyon, ont contribué à établir le rôle pathogénique du foie. On pourra consulter à ce sujet la thèse de Vareillaud (Paris, 1901) (1).

Ces hémorragies constituent un symptôme si important que, dans certains cas, comme nous l'avons déjà indiqué, Gilbert confond hémophilie et cholémie.

B) Symptômes secondaires

Ce sont ceux qui souvent s'imposent le plus à l'attention, ce sont eux qui donneront donc à chaque cholémique une allure un peu particulière, ce sont eux enfin qui serviront à établir diverses formes dans la cholémie.

On peut, croyons-nous, reconnaître cinq formes principales à la cholémie :

1° Une forme commune ;
2° Une forme cutanée ;
3° Une forme gastro-intestinale :
4° Une forme nerveuse ;
5° Une forme hémorragique.

(1) *Rapport des hémorragies avec la cholémie familiale.* Thèse de Paris, 1901.

Certains faits tendraient à faire admettre une forme rhumatismale et une forme chlorotique. A notre avis, il doit y avoir deux états pathologiques, deux diathèses distinctes dans ces états spéciaux.

Nous ne dirons rien de la forme commune, elle se définit d'elle-même.

La forme cutanée reconnaît un xanthelasma plus intense, une mélanodermie à allure addisonienne, un prurit tenace, du purpura à répétitions ou du prurigo (1).

La forme gastro-intestinale comprendra les cas nombreux de dyspepsie hyperpeptique (pseudo-ulcère) (2), d'entérite. On pourrait y joindre une forme hémorroïdaire.

La forme nerveuse comprendra tous les états où on note de la somnolence, de la mélancolie (3), des tendances à l'hystérie à la neurasthénie (4) ou à l'hypocondrie.

Enfin, dans certains cas la cholémie prendra une allure nettement hémorragique et le diagnostic pourra être particulièrement difficultueux entre elle et l'hémophilie.

Mais en réalité il ne faut pas croire que ces formes spéciales, si différentes dans leurs manifestations, se rencontrent aussi nettement tranchées. La plupart du temps, les symptômes de l'une se mêleront à ceux de l'autre, on notera des phénomènes secondaires associés. Souvent enfin ces phénomènes dits secondaires seront si importants, si bruyants, que c'est à eux seuls qu'on devra de pouvoir porter un diagnostic.

(1) Urticaire et prurigo d'origine biliaire, Gilbert et Lereboullet. *Société de biologie*, juillet 1902.

(2) Pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire, Gilbert et Lereboullet. *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1902.

(3) Origine biliaire de la mélancolie, Gilbert et Lereboullet. *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1903.

(4) Neurasthénie biliaire. *Société médicale des hôpitaux*, 1903, par Gilbert et Lereboullet.

CHAPITRE IV

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Comment fonctionne le foie dans la cholémie simple familiale ? Telle est la question qui se pose maintenant à l'esprit.

Pour Gilbert et son école, rien de plus simple : il y a présence constante des pigments biliaires dans le sérum sanguin, sans élimination de pigments biliaires dans les urines. En un mot, il y a cholémie sans cholurie.

Dans son remarquable *Traité de physiopathologie clinique*, l'éminent professeur Grasset envisage ainsi la question :

« La bile passe dans le sang directement par les vaisseaux et surtout médiatement par les lymphatiques. C'est la cholémie et ses conséquences.

« On connaît l'action hémolytique de la bile depuis Hunefeld (1840). La cholémie entraîne une anémie spéciale : diminution du nombre des globules rouges et diminution absolue du taux de l'hémoglobine, plus (chose curieuse sur laquelle nous reviendrons), « augmentation manifeste (Vacquez et Ribierre, Paris, 1903) de la résistance des hématies à l'action dissolvante de l'eau distillée, et, à un moindre degré, à l'action dissolvante du taurocholate de soude ; persistance et puis fabrication de globules plus résistants (Von Limbeck et Malassy) par une sorte d'immunisation cellulaire et humorale contre l'action de l'eau distillée (Ribierre)

« En somme, quand la bile arrive dans le sang normal, celui-ci se défend. Nous allons voir plus loin qu'il n'en est

plus de même quand la lésion initiale est dans le sang, quand l'hémolyse précède et cause l'ictère (ictère hémolytique).

« Le taux des leucocytes est parfois légèrement exagéré, plus souvent normal ou abaissé.

» Cette action nocive de la bile sur le sang a été attribuée aux pigments (Bouchard et de Bruin) : aujourd'hui on l'attribue plutôt aux sels biliaires (Dresch).

« Cette intoxication biliaire entraîne des réactions multiples dans le système hémato-poïétique ; la rate notamment augmente de volume parfois considérablement, avec exaltation de sa fonction hématolytique et pigmentopexique : hématophagie qui serait la conséquence de l'imprégnation biliaire et de l'hémolyse consécutive.

« On a étudié aussi dans la cholémie la répartition et l'avenir des pigments : les uns sont fixés, d'autres éliminés par diverses sécrétions externes, spécialement le rein (quoique la majeure partie de la bile injectée dans le sang ou dans le tissu cellulaire revienne au foie), d'où des lésions rénales bien étudiées spécialement par Goujet et surtout dues aux sels biliaires. »

A l'heure actuelle donc on ne discute pas la cholémie, on est d'accord sur les modifications qu'elle apporte dans la composition, dans la manière d'être du sérum sanguin. Mais où la difficulté commence, où le problème se complique, c'est lorsqu'il s'agit d'indiquer l'avenir des pigments cholémiques. Car enfin ces pigments ne peuvent persister dans le sérum indéfiniment. Il arrive forcément un moment où ils sont éliminés par les émonctoires, à moins qu'ils ne soient, après ou sans transformation, déposés dans quelque partie de l'organisme (?) comme le pigment ocre par exemple se dépose dans les mailles du tissu splénique. Le sang n'admet qu'à titre passager divers principes (CO^2, toxines, urée, acide urique, sucre, etc...), et ce tissu liquide rejette à un moment donné de son parcours ces impuretés. S'il n'en était pas ainsi pour les pigments cholémiques, il y aurait non plus cholémie,

mais ictère, ictère à marche lente et fatalement progressive vers l'ictère foncé. Or, l'ictère grave progressif ne se rencontre dans la cholémie qu'à titre de complication rare ou tout au moins tardive.

Pour Chauffard, (voir Historique, page 12), l'acholurie paraît impossible. « Les cholémiques sont donc choluriques ou au moins hypocholuriques. » Telle est sa conclusion. Pour répondre à ces objections, Gilbert entreprit une série de recherches qui lui ont montré que chez la plupart des cholémiques il y a urobilinurie. (On sait que pour Gilbert l'urobiline n'existe pas préformée dans le sang, mais est le résultat de la transformation subie par les pigments biliaires normaux au niveau du filtre rénal. C'est en vertu de ses pouvoirs réducteur et hydratant que le rein transforme la bilirubine en urobiline très diffusible. »

« Il y avait lieu, dit-il, de rechercher si, dans la cholémie familiale, on ne trouverait pas une quantité plus ou moins marquée d'urobiline, résultant de la transformation dans le rein des pigments biliaires contenus dans le sérum. Du fait de cette transformation il y aurait donc acholurie et urobilinurie. »

« J'ai pu (réaction de Riva et spectroscope) établir presque toujours l'urobilinurie, et urobilinurie et cholémie ont un rapport analogue : il y a parallélisme. Donc les cholémiques sont acholuriques mais urobilinuriques. » (1).

Gilbert va plus loin, puisque dans la même communication il déclare que la recherche de l'urobilinurie peut permettre avant tout examen du sérum de diagnostiquer la cholémie familiale.

Quant aux pigmentations diverses, qui manquent rarement dans le tableau symptomatique de la cholémie, elles résulteraient de la transformation des pigments biliaires en mélanine au niveau de l'épiderme.

(1) L'urobilinurie dans la cholémie familiale, Gilbert et Lereboullet. *Société de biologie*, juillet 1902.

Les conclusions de Gilbert, résultats de recherches si minutieusement poursuivies, ne sauraient être mises en doute ; toutefois il nous paraît regrettable que, même dans sa dernière publication, il se borne, lorsqu'il définit la cholémie, à opposer la cholémie à l'acholurie, sans dire que cette acholurie est remplacée par l'urobilinurie.

CHAPITRE V

PRONOSTIC

Que dire du pronostic de la cholémie sinon qu'il dépend presque uniquement du cholémique ? Ce malade est-il sobre, tempérant, capable de se soumettre à un régime parfois rigoureux ? Dans ce cas, le pronostic *quoad vitam* est rassurant et la maladie aura de grandes chances de rester dans sa phase de compensation, indemne de complications préoccupantes. Si, au contraire, le cholémique aime la bonne chère, s'il s'alimente d'une façon défectueuse, s'il ne dédaigne pas, ne fût-ce que par intermittences, de se livrer à quelque excès alcoolique, si en un mot il ne se conforme pas aux règles strictes exigées par son tempérament, alors le pronostic s'assombrit et les complications vont surgir, nombreuses et diverses, depuis l'ictère catarrhal, fugace, et le plus souvent anodin, jusqu'à l'ictère grave ou la néoplasie, qui, eux, ne pardonnent pas.

DIAGNOSTIC

Il est à peine besoin d'indiquer que, dans la pratique, il sera intéressant de pouvoir faire le diagnostic d'un état morbide aussi important à reconnaître pour éviter les complications auxquelles il conduit fatalement s'il n'est pas convenablement traité. Suffisamment réunis, les divers symptômes qui le décèlent peuvent amener à faire porter le diagnostic. Mais la cholémie, nous l'avons dit, est un tempérament plus

qu'une maladie, et souvent le cholémique n'accuse aucune gêne ou du moins les troubles dont il se plaint sont si vagues, si difficiles à ordonner, qu'on peut être conduit à les rapporter à une tout autre cause. Il faut donc un signe certain, pathognomonique, qui sera comme une véritable pierre de touche. Ce signe, c'est la cholémie.

Seul l'examen du sérum permettra, dans un cas douteux, de poser le diagnostic de cholémie.

A l'état normal, il y a cholémie, et le sérum sanguin contient une quantité moyenne de bilirubine de 1/36.500e, soit 2 centigr. 7 par litre de sérum et 8 centigr. pour la masse du sang. Dans la cholémie familiale, cette proportion est notablement plus élevée. Résumant ses analyses portant sur le sérum de 60 cholémiques, Gilbert (1) est arrivé à conclure que, dans la cholémie familiale, cette proportion est supérieure au double du chiffre normal. Elle est de 1/17.000e, soit 5 centigr. 9 par litre de sérum et 18 centigr. pour la masse du sang.

Voilà donc un moyen précis pour reconnaître sûrement la cholémie familiale. C'est lui qui devra trancher la question dans les cas douteux. Moyen approximatif mais suffisant toutefois, puisque, toujours d'après Gilbert, la masse du sang contiendrait 45 centigrammes de bilirubine dans les ictères chroniques, 1 gramme dans les cirrhoses biliaires.

Il n'est pas inutile de rappeler à cette place les conclusions de la thèse de Stankewitch (Paris, 1904), sur un procédé de dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin, sur la colimimétrie de Gilbert, Herscher, Posternak. Les voici :

1° La réaction de Gmelin, caractéristique de la présence de la bilirubine, consiste, quand on opère sur un liquide non albumineux, dans l'ensemble et la succession des anneaux colorés décrits par Gmelin et Frerichs ;

2° Cette même réaction, pratiquée dans un milieu albumi-

(1) *Société de biologie*, juin 1905. Teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la cholémie familiale, Gilbert et Lereboullet.

neux, est sensiblement différente et se présente avec les particularités suivantes :

a) La série des anneaux colorés de Gmelin n'apparaît dans les milieux riches en albumine sous l'influence de l'acide nitrique que si la teneur en bilirubine de ces milieux atteint ou dépasse une certaine concentration : 1 p. 3.500 sous une épaisseur de 1 centimètre ;

b) Au-dessous de ce chiffre, l'aspect de la réaction de Gmelin varie suivant la concentration de la bilirubine : avec 1 p. 7.000, on a un liseré bleu à reflet verdâtre (réaction de Hayem) ; au-dessous de 1 p. 11.000, on obtient un anneau bleu à reflet violet (Gilbert, Herscher, Posternak) :

c) La concentration 1 p. 40.000 correspond à la limite de la réaction de Gmelin, qui demeure négative au-dessous de ce chiffre :

3° Les anneaux bleus à reflet verdâtre de Hayem et bleus a reflet violet de Gilbert, Herscher, Posternak, produits par l'acide nitrique dans les milieux albumineux, sont aussi caractéristiques de la présence de la bilirubine que la série des anneaux colorés de Gmelin :

4° Ces mêmes anneaux bleus observés dans certains sérums sanguins doivent être attribués à la présence de la bilirubine et ne sont aucunement dus à d'autres matières colorantes ;

5° La fixité de la limite de la réaction de Gmelin permet d'évaluer la teneur en bilirubine du sérum sanguin et constitue la base du procédé de la cholémimétrie de Gilbert, Herscher, Posternak ;

6° Dans ce procédé, on dilue le sérum à doser avec des quantités variables, mais définies, d'un sérum artificiel, de façon à obtenir un mélange donnant exactement la réaction de Gmelin limite. Pour obtenir des mélanges suffisamment précis, la dilution se fait par voie volumétrique. Connaissant la quantité de sérum initial renfermée dans le mélange où s'observe la réaction limite, on calcule la teneur en bilirubine du sérum à doser d'après la formule :

$$x = \frac{10 + a}{a} \chi$$

où x est la concentration cherhée, a la quantité de sérum initial ajoutée dans le mélange et χ la constante évaluée à 1/40.000e ;

7° Le procédé de cholémimétrie de Gilbert, Herscher, Posternak est facilement applicable en clinique, grâce à sa simplicité, et a permis déjà à ces auteurs d'acquérir un certain nombre de faits importants, relatifs aux variations d'intensité de la cholémie dans les diverses formes d'ictère, dans de nombreuses maladies et même à l'état physiologique.

CHAPITRE VI

THÉRAPEUTIQUE

La thérapeutique devra être pathogénique. Elle devra remplir deux indications :

1° Combattre l'angiocholite infectieuse ascendante minime ;

2° Atténuer si possible le trouble fonctionnel de la cellule hépatique.

Combattre l'angiocholite, c'est chose aujourd'hui facile. Nous possédons de nombreux médicaments qui ont la propriété précieuse de s'éliminer par les voies biliaires et qui ont sur leur flore bactérienne si variée (1), normale comme pathologique, une action bien connue. Dans ce but, on utilisera tour à tour les divers composés de l'acide benzoïque et de l'acide salicylique. Le benzoate de soude et le salicylate de soude associés en quantités égales, selon la formule donnée par Chauffard, donnent de remarquables résultats. Le salicylate de lithine peut, dans certains cas, rendre de grands services. Enfin, toujours en ce qui concerne l'antisepsie de l'arbre biliaire, on pourra faire appel à l'urotropine : des observations récentes tendent à établir que ce médicament a une action évidente sur le système des canaux biliaires. Le calomel n'est pas sans jouer un rôle antiseptique certain sur la glande hépatique.

Mais si, comme nous l'admettons, la cholémie simple familiale est liée à un trouble fonctionnel du foie ; si ce trouble

(1) Voir : *Le Microbisme biliaire normal et pathologique*, Lippmann. Thèse de Paris, 1904.

fonctionnel du foie est, c'est l'hypothèse la plus probable, dû à une hyperhépathie, il est bien évident que le point capital dans le traitement de la cholémie, c'est de s'adresser à ce trouble fonctionnel, de chercher à le réduire à sa plus extrême limite en épargnant de la besogne à cet organe malade Ici, il faut l'avouer, à part les divers cholagogues qui devront être utilisés en temps opportun, l'arsenal thérapeutique est bien pauvre. Aucun médicament n'est susceptible de modifier la fonction de la glande hépatique. Néanmoins ce trouble fonctionnel peut être amoindri dans ses manifestations.

Le traitement hydrominéral devra toujours être tenté, et le plus souvent il aura les meilleurs résultats sur la cholémie dont il atténuera les effets. Les cures à Evian, Vittel, Contrexéville, Pougues, Vichy surtout, dont la réputation n'est plus à faire dans les affections hépatiques, seront d'une grande utilité.

Mais un traitement hydrominéral est toujours temporaire. Pour combattre la cholémie, état pathologique chronique, il faut donc exercer une action persistante, quotidienne. Le régime seul peut remplir cette indication. Le foie est un organe antitoxique, il faudra supprimer l'apport de tout élément toxique. Le foie est chargé de former le glycogène et d'en régler le débit : il faudra diminuer l'apport des matériaux à transformer. Le foie redoute les matériaux azotés en quantité excessive, il est particulièrement sensible enfin à certains poisons, parmi lesquels l'alcool et surtout les boissons fermentées, il faudra les supprimer.

A supprimer tant de choses, il ne reste plus que le régime lacto-végétarien. C'est lui seul en effet qu'on doit autoriser. Le cholémique devra rigoureusement s'abstenir d'alcool, de vins, de boissons fermentées quelconques. Il devra bannir soigneusement de son alimentation les viandes en excès, les épices, les conserves, la charcuterie, sans quoi le moindre écart pourrait avoir une fâcheuse répercussion.

Dans cette hygiène alimentaire, on devra débuter par une

cure de lait écrémé. Ce régime « peut être recommandé pendant trois semaines environ, à la condition qu'on y joigne une cure de repos, car c'est là un régime de sous-alimentation incompatible avec un exercice physique actif. Au lait, il est parfois utile de substituer le kéfir maigre, plus particulièrement digestif.

« Dans un second temps le régime peut être élargi et plusieurs petits repas sont conseillés au malade, dont le lait écrémé forme encore la base : on joint à celui-ci, à midi et le soir, des potages au lait, des œufs peu cuits, des fruits cuits.

» Puis le régime est encore élargi, tout en restant surtout lacto-végétarien. Ce troisième régime peut souvent, à moins de troubles trop marqués, être prescrit d'emblée. Il doit être modéré en quantité, le foie supporterait mal une alimentation trop intensive, et un régime trop riche en albuminoïdes et en matières hydrocarbonées serait mal toléré ; les graisses surtout seraient mal assimilées, il faut donc recommander de ne les employer que modérément, même dans la préparation des aliments. Les œufs ne doivent être conseillés qu'en quantité limitée (surtout les jaunes). Parmi les viandes, on doit préférer les viandes blanches bien cuites, ordinairement mieux digérées. Réserve faite de celles-ci, des œufs, des poissons frais légers, le régime est exclusivement lacto-végétarien. La plupart des légumes peuvent être autorisés ; toutefois certains aliments indigestes doivent être écartés (choux, oseille, tomates, truffes, champignons), de même que les épices, les acidités, les crudités. » (1).

Dans certaines conditions de milieu, dans des cas bien précis, on pourra utilement tenter le massage du foie selon la technique indiquée par de Frumerie (1). Ce sont les cas qui s'accompagnent d'une légère augmentation du foie, dans lesquels on constate le premier symptôme de l'hypertension portale : l'opsiurie. Ce sera là toutefois une ressource un peu aléatoire.

(1) La cholémie simple familiale, par Gilbert et Lereboullet. *Journal médical français,* mars 1910.

Récemment l'opothérapie est devenue fort à la mode, et d'ailleurs, dans beaucoup de cas où l'on était désarmé, elle est venue rendre de réels services. L'appliquant au foie, Gilbert n'a eu qu'à se louer des résultats obtenus. « L'opothérapie hépatique modifie les signes d'insuffisance hépatique et notamment les hémorragies. » (Il serait intéressant de traiter ces hémorragies d'origine hépatique par des injections de sérum, comme cela a été fait avec succès à Montpellier.) «L'opothérapie biliaire est efficace contre les troubles de la fonction biliaire intestinale, et l'action de l'extrait pancréatique manifeste contre quelques accidents digestifs secondaires. Enfin, l'opothérapie thyroïdienne est parfois susceptible de modifier utilement le prurit. » (1).

On voit, en dernière analyse, qu'on peut en somme combattre efficacement la cholémie simple familiale. L'antisepsie des voies biliaires, le traitement des complications intercurrentes exigeront une thérapeutique momentanée. Mais le fond du traitement, sa partie la plus importante, sera constitué par l'hygiène alimentaire, par le régime, qui devront être scrupuleusement suivis et qui seront l'objet de la préoccupation constante du cholémique et du contrôle de son médecin.

(1) *Le massage direct du foie et des voies biliaires*, de Frumerie. Thèse de Paris, 1901.

(1) La cholémie simple et familiale, Gilbert et Lereboullet. *Journal médical français*, mars 1910.

BIBLIOGRAPHIE

Adelon. — Dictionnaire de médecine, 1821.

— Dictionnaire de médecine, 1844.

Besnier. — Besnier in *Kaposi*. Traduction Besnier et Doyon.

Chauffard. — Société médicale des hôpitaux, mai 1901.

Chomel. — Eléments de pathologie générale, 1821.

De Frumerie. — Le massage direct du foie et des voies biliaires. Thèse de Paris, 1901.

Gilbert et Lereboullet. — Des ictères acholuriques simples. Société médicale des hôpitaux, nov. 1900.

— Mélanodermies d'origine biliaire. Société médicale des hôpitaux, mai 1902.

— L'urobilinurie dans la cholémie familiale. Société de biologie, juillet 1902.

— Urticaire et prurigo d'origine biliaire. Société de biologie, juillet 1902.

— Les flux bilieux dans la cholémie familiale. Société médicale des hôpitaux, juillet 1902.

— Le pseudo-ulcère stomacal d'origine biliaire. Société médicale des hôpitaux, juillet 1902.

— Teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la cholémie familiale. Société de biologie, juin 1905.

— La cholémie simple familiale. Journal médical français, mars 1910.

Gilbert, Lereboullet et Herscher. — Les trois cholémies congénitales. Société médicale des hôpitaux, 1907 (pages 1203 à 1211).

Glénard. — Hépatisme et diathèse biliaire, nov. 1900.

Grasset. — Physiopathologie clinique, 1910.

Lippmann. — Le microbisme biliaire normal et pathologique. Thèse de Paris, 1904.

Murchison. — Précis sur les maladies du foie, 1878. Traduction Cyr.

Stankewitch. — Cholémimétrie de Gilbert, Herscher, Posternak. Thèse de Paris, 1901.

Vareillaud. — Rapports des hémorragies avec la cholémie familiale. Thèse de Paris, 1901.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 22 Juillet 1910.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 22 Juillet 1910.
Pour le Doyen :
L'Assesseur délégué, G. SARDA

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.